

STABLE PREPARATION OF REDUCED COENZYME Q**Publication number:** JP2003119127**Publication date:** 2003-04-23**Inventor:** FUJII KENJI; KAWABE TAIZO; SAKAMOTO YOSHITOMO; HOSOE KAZUNORI; HIDAKA TAKAYOSHI**Applicant:** KANEGAFUCHI CHEMICAL IND**Classification:**

- international: A23L1/30; A61K9/14; A61K9/20; A61K9/48; A61K31/09; A61K31/122; A61K47/04; A61K47/10; A61K47/14; A61K47/18; A61K47/20; A61K47/22; A61K47/24; A61K47/26; A61K47/34; A61K47/46; A61P9/04; A61P25/28; A61P37/08; A23L1/30; A61K9/14; A61K9/20; A61K9/48; A61K31/075; A61K31/122; A61K47/02; A61K47/10; A61K47/14; A61K47/16; A61K47/20; A61K47/22; A61K47/24; A61K47/26; A61K47/34; A61K47/46; A61P9/00; A61P25/00; A61P37/00; (IPC1-7): A61K31/09; A23L1/30; A61K9/14; A61K9/20; A61K9/48; A61K31/122; A61K47/04; A61K47/10; A61K47/14; A61K47/18; A61K47/20; A61K47/22; A61K47/24; A61K47/26; A61K47/34; A61K47/46; A61P9/04; A61P25/28; A61P37/08

- european:**Application number:** JP20010312180 20011010**Priority number(s):** JP20010312180 20011010**Report a data error here****Abstract of JP2003119127**

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide various conditions by which a reduced coenzyme Q can be maintained stably against oxidation when preparing a preparation containing the reduced coenzyme Q considered to have high utility for maintaining human health, more preferably Q10 as an essential component. **SOLUTION:** Additives such as an antioxidant and preservation conditions for stably maintaining the reduced coenzyme Q against the oxidation are discovered by carrying out various examinations as the preparation and preservation of the preparation containing the reduced coenzyme Q.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-119127

(P2003-119127A)

(43) 公開日 平成15年4月23日 (2003. 4. 23)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/09		A 6 1 K 31/09	4 B 0 1 8
A 2 3 L 1/30		A 2 3 L 1/30	Z 4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/14		A 6 1 K 9/14	4 C 2 0 6
9/20		9/20	
9/48		9/48	

審査請求 未請求 請求項の数12 O L (全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-312180(P2001-312180)

(22) 出願日 平成13年10月10日 (2001. 10. 10)

(71) 出願人 000000941

鐘淵化学工業株式会社

大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号

(72) 発明者 藤井 健志

兵庫県神戸市北区花山中尾台2丁目5-11

(72) 発明者 川辺 泰三

兵庫県姫路市飾磨区下野田1-7-203

(72) 発明者 坂本 美朝

大阪府茨木市下穂積4-13-116

(72) 発明者 細江 和典

兵庫県高砂市西畑3-8-17

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 安定な還元型補酵素Q製剤

(57) 【要約】

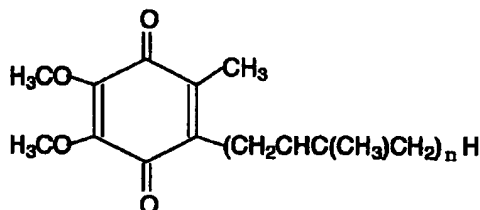
【課題】 ヒトの健康維持に関して有用性が高いと考えられる還元型補酵素Q、より好ましくはQ10を主成分とした製剤の作製に関して、還元型補酵素Qを酸化に対して安定に維持することの出来る種々の条件を提供することを課題とする。

【解決手段】 還元型補酵素Qを含有する製剤の作製および保存に関して、種々の検討を行った結果、還元型補酵素Qを酸化に対して安定的に維持するために適した抗酸化剤などの添加物および保存条件を見出した。

【特許請求の範囲】

【請求項1】下記式(1)

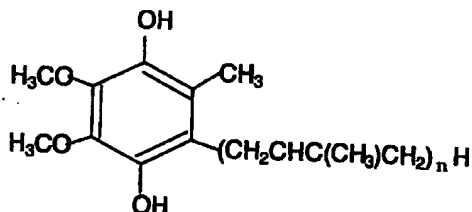
【化1】



(1)

(式中nは1~12の整数を表す)で表される酸化型補酵素Qおよび下記式(2)

【化2】



(2)

(式中nは1~12の整数を表す)で表される還元型補酵素Qを有効成分とし、還元型補酵素Qを酸化に対して安定的に維持できることを特徴とする経口製剤。

【請求項2】補酵素Qが補酵素Q₁₀であることを特徴とする請求項1記載の経口製剤。

【請求項3】請求項1に記載の経口製剤であって、その経口製剤が医薬品、健康食品であるところの製剤。

【請求項4】請求項1に記載の製剤であって、抗酸化物質及び/又は抗酸化酵素を含有する製剤。

【請求項5】請求項4の製剤であって、抗酸化物質がビタミンE、ビタミンE誘導体、ビタミンC、ビタミンC誘導体、プロブコール、リコペン、ビタミンA、カロテノイド類、ビタミンB、ビタミンB誘導体、クエン酸、クエン酸誘導体、フラボノイド類、ポリフェノール類、グルタチオン、セレン、チオ硫酸ナトリウム、およびこれらの混合物であるところの組成物。

【請求項6】請求項4の製剤であって、抗酸化酵素がスーパーオキシドディスムターゼ(SOD)、グルタチオンペルオキシダーゼ、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ、グルタチオン還元酵素、カタラーゼ、アスコルビン酸ペルオキシダーゼ、およびこれらの混合物であるところの製剤。

【請求項7】キレート剤として、エチレンジアミンテトラ酢酸およびその塩、エチレンジアミンジ酢酸およびその塩、ヒドロキシイミノジ酢酸およびその塩、ヒドロキシエチルエチレンジアミンテトラ酢酸およびその塩、ジ

エチレントリアミンペンタ酢酸およびその塩、ニトリロトリ酢酸およびその塩、トリエチレントetraアミンヘキサ酢酸およびその塩、ジカルボキシメチルグルタミン酸テトラナトリウム塩、ジヒドロキシメチルグリシン、

1,3-プロパンジアミンテトラ酢酸およびその塩、1,3-ジアミノ-2-ヒドロキシプロパンテトラ酢酸およびその塩、グルコン酸ナトリウム塩、ヒドロキシエタンジホスホン酸、ニトリロトリス、ホスホノブタントリカルボン酸をさらに含有することを特徴とする請求項

10 1又は請求項4記載の経口製剤。

【請求項8】請求項1から7の経口製剤であって、その形態が錠剤、カプセル剤、散剤、ソフトカプセル剤である製剤。

【請求項9】請求項1から8の製剤の作製および/または保存に関して、窒素あるいは不活性気体を用いることを特徴とする保存方法。

【請求項10】請求項1から8の製剤を4℃以下の低温で保存する事を特徴とする保存方法。

20 【請求項11】請求項8のカプセル製剤に関して、カプセルをシールすることを特徴とするカプセル製剤。

【請求項12】請求項1から11の製剤を、家畜、ペットなどの動物用として用いる方法。

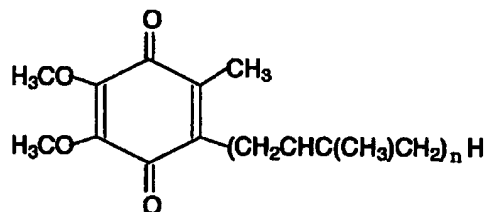
【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、下記式(1)および下記式(2)で表される補酵素Qを有効成分とし、下記式(2)で表される還元型補酵素Qを安定に維持できる製剤に関する(式中nは1~12の正数を表す)。

【0002】

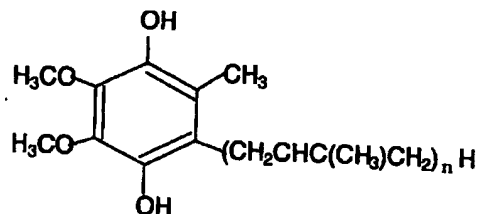
30 【化3】



(1)

40 【0003】

【化4】



(2)

【0004】

【従来の技術】補酵素Qは、細菌から哺乳動物まで広く生体に分布する必須成分である。ヒトでは、補酵素Qの側鎖が繰り返し構造を10個持つ、補酵素Q₁₀が主成分であることが知られている。補酵素Q₁₀は、生体内の細胞中におけるミトコンドリアの電子伝達系構成成分として存在する生理学的成分であり、生体内において酸化と還元を繰り返すことで電子伝達系における伝達成分としての機能を担っている。補酵素Qは生体において、エネルギー生産、膜安定化および抗酸化活性を示すことから、その有用性は広く知られている。補酵素Q₁₀は、ヒトの体内で生合成される分子であるが、加齢と共に生合成量が低下すること、あるいは様々な疾患における生体内の補酵素Q₁₀量の減少が報告されている(Yamagami, Tet al. Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q10, Elsevier/North-Holl and Biomedical Press Vol. 3, 79, 1981)。このような疾患では、外部からの補酵素Q₁₀の供給が良好な結果をもたらしている。更に、罹患時だけではなく老人あるいは肉体的に疲労したときなど、平常時でも補酵素Q₁₀の補給が必要であると考えられている。

【0005】補酵素Q₁₀のうち、酸化型補酵素Q₁₀は、鬱血性心不全薬として医薬用途に用いられている。医薬用途以外では、ビタミン類同様、栄養剤、栄養補助剤、更に、痴呆症などの老人性の疾患、アレルギー疾患に対する有効性、あるいは運動能力の増加なども報告されており、また、その安全性が高いことから有用な栄養補給の手段といえる。しかし、問題点として補酵素Qが疎水性の分子であるため経口吸収性が悪く、十分な効果が得られにくいと期待されたほどの効果が得られていないのが現状である。

【0006】補酵素Qの実際の用途には全て酸化型補酵素Q₁₀が使用されている。これは還元型補酵素Q₁₀が酸化を受けやすく、還元型補酵素Q₁₀を安定的に維持できる製剤処方および保存方法が不明であったことによる。そのため還元型補酵素Q₁₀の利用は科学分野での研究用のみに限定されてきた。我々は以前に、特開平10-109933において、酸化型補酵素Q₁₀単独に比較して、還元型補酵素Q₁₀が共に存在することで補酵素Q₁₀の経口吸収性が高まることを開示し、種々の用途に対して還元型補酵素Q₁₀の利用が経口吸収性を上げるために極めて効果的であることを示したが、還元型補酵素Q₁₀を酸化に対して安定的に維持できる方法については明らかでなかった。今回の発明は、還元型補酵素Q₁₀を安定的に維持できる製剤処方およびその保存方法に関するものである。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】補酵素Qは、生体のエ

ネルギー生産および抗酸化活性による酸化ストレスなどからの身体の防護に有用であると考えられている物質であるが、実際に使用されている酸化型補酵素Q₁₀は疎水性であるため経口吸収性が悪く、十分な効果が得られていなかった。上記補酵素Qを効率的に体内へ吸収させるためには還元型補酵素Q₁₀の利用が効果的であるとの報告はあるが、還元型補酵素Q₁₀を酸化に対して安定的に維持できる製剤処方および保存方法は知られていなかったため実用には供されていなかった。本発明は、還元型補酵素Qを有効成分とし、酸化安定性に優れた組成物を提供することにより、還元型補酵素Qの効果的な利用を可能とするものである。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記課題を解決すべく、還元型補酵素Qを含有する組成物を安定に維持するための処方、保存条件を種々検討した結果、還元型補酵素Qを安定的に維持できる条件を見出し、還元型補酵素Qを含有する組成物を実用的なものとした。

【0009】

【発明の実施の形態】還元型補酵素Qを得る方法としては特に限定されず、例えば、合成、発酵、天然物からの抽出等の従来公知の方法により補酵素Qを得た後、クロマトグラフィーにより流出液中の還元型補酵素Q区分を濃縮する方法などを採用することが出来る。この場合においては、必要に応じて上記補酵素Qに対し、水素化ほう素ナトリウム、亜ジチオン酸ナトリウム(ハイドロサルファイトナトリウム)等の一般的な還元剤を添加し、常法により上記補酵素Q中に含まれる酸化型補酵素Qを還元して還元型補酵素Qとした後にクロマトグラフィーによる濃縮を行っても良い。また、既存の高純度補酵素Qに上記還元剤を作用させる方法によっても得ることが出来る。

【0010】本発明の組成物においては、還元型補酵素Qの補酵素Q全量に対する割合はその用途により適宜決定できるものであるが、補酵素Qの20重量%以上が望ましい。更に望ましくは40重量%以上である。還元型補酵素Qの割合を必要以上に高める必要はなく、通常は補酵素Q全体の95%以下でよい。

【0011】本発明でいう健康食品とは、人あるいは動物が健康の維持あるいは改善を目的として摂取する食品をいう。健康食品の同義語として、サプリメント、ダイエットサプリメント、機能性食品、栄養補助食品、栄養食品がある。

【0012】本発明の製剤の剤型としては特に限定されず、例えば、粉末剤であってもよく、結合剤を加えて顆粒剤としてもよく、粉末をコーティング剤でコーティングしてもよく、粉末剤あるいは顆粒剤、あるいはコーティング剤をカプセルに充填してカプセル剤としてもよい。また、天然油、油状の高級脂肪酸、高級脂肪酸モノグリセライド、界面活性剤またはこれらの混合物などを

加え、油状のまま充填してソフトカプセル剤とすることもできる。この場合においては、ゼラチンを主体としたものまたはその他の水溶性高分子物質を主体としたもの等を使用することもできる。また、このようなカプセルにはマイクロカプセルも含まれる。

【0013】この時に用いることが出来る抗酸化剤としては、クエン酸、クエン酸誘導体、ビタミンC、ビタミンC誘導体、プロブコール、リコペン、ビタミンA、カロチノイド類、ビタミンB、ビタミンB誘導体、フラボノイド類、ポリフェノール類、グルタチオン、セレン、チオ硫酸ナトリウム、ビタミンE、ビタミンE誘導体、スーパーオキシディスムターゼ(SOD)、グルタチオンペルオキシダーゼ、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ、グルタチオン還元酵素、カタラーゼ、アスコルビン酸ペルオキシダーゼ、およびこれらの混合物が挙げられる。

【0014】また、キレート剤としては、エチレンジアミンテトラ酢酸およびその塩、エチレンジアミンジ酢酸およびその塩、ヒドロキシイミノジ酢酸およびその塩、ヒドロキシエチルエチレンジアミンテトラ酢酸およびその塩、ジエチレントリアミンペンタ酢酸およびその塩、ニトリロトリ酢酸およびその塩、トリエチレントリアミンヘキサ酢酸およびその塩、ジカルボキシメチルグルタミン酸テトラナトリウム塩、ジヒドロキシメチルグリシン、1、3-プロパンジアミンテトラ酢酸およびその塩、1、3-ジアミノ-2-ヒドロキシプロパンテトラ酢酸およびその塩、グルコン酸ナトリウム塩、ヒドロキシエチルイデンジホスホン酸、ニトリロトリス、ホスホノブタントリカルボン酸、およびこれらの混合物が挙げられる。

【0015】本発明の組成物には、更に、上記還元型補酵素Qの他に薬学的に許容される他の製剤素材を、常法により適宜添加混合してもよい。このようなものとしては特に限定されず、例えば、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、コーティング剤、着色剤、凝集防止剤、吸収促進剤、溶解補助剤、安定化剤などが挙げられる。

【0016】上記賦形剤としては特に限定されず、例えば、白糖、乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、マンニトール、結晶セルロース、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、などが挙げられる。上記崩壊剤としては特に限定されず、例えば、澱粉、寒天、クエン酸カルシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、デキストリン、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、トラガント等が挙げられる。上記滑沢剤としては特に限定されず、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が挙げられる。上記結合剤としては特に限定されず、例えば、エチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、トラガント、シェラック、ゼラチン、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、ポリビニル

アルコール、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ソルビトール等が挙げられる。上記コーティング剤としては特に限定されず、アラビアゴム、オパドライ、カゴソウ、カスターワックス、カルボキシビニルポリマー、カルメロース、含水二酸化ケイ素、ケイ酸マグネシウム、酢酸ビニル樹脂、ステアリン酸、セタノール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等が挙げられる。上記着色剤としては特に限定されず、例えば、医薬品に添加することが許可されているものなどを使用することができ

る。上記凝集防止剤としては特に限定されず、例えばステアリン酸、タルク、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ酸などが挙げられる。上記吸収促進剤としては特に限定されず、例えば高級アルコール類、高級脂肪酸類、グリセリン脂肪酸エステルなどの界面活性剤などが挙げられる。上記溶解補助剤としては特に限定されず、例えばフマル酸、コハク酸、りんご酸などの有機酸などが挙げられる。上記安定化剤としては特に限定されず、例えば安息香酸、安息香酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸エチルなどが挙げられる。

【0017】本発明の補酵素Qを含有する組成物を作製する際の還元型補酵素Qの含有量、剤型、保存方法および保存形態は、医薬品、健康食品、疲労回復剤、食品、動物用医薬品、動物用食品などの用途に応じて適宜決定できる。剤型としては、望ましくはソフトカプセル剤がよい。また、粉末剤として用いる場合には、コーティング剤によるコーティングがより望ましい。カプセルに充填する場合にはカプセルシールをすることがより望ましい。これらの剤型のいずれを選択するかは、目的とする還元型補酵素Qの含有量、用途、保存方法などにより適宜決定できる。また、抗酸化物質、抗酸化酵素、キレート剤など安定化を目的として添加される物質の添加量は、用途にもよるが概ね補酵素Qの0.01~100倍量が望ましい。更に望ましくは、0.1~10倍量である。

【0018】

【実施例】以下に実施例及び製剤例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例および製剤例のみに限定されるものではない。

【0019】(実施例1)粉末状の還元型補酵素Q₁₀を封入した無色ゼラチンカプセルに対して23℃で光と保存空気の酸化安定性に対する影響を調べた。還元型補酵素Q₁₀量はHPLCで定量した。その結果、23℃、通常の空気中で保存したゼラチンカプセル中の還元型補酵素Q₁₀粉末は経日的に酸化が進行し、2週間後には遮光の有無に係らず約30%にまで還元型が減少し、70日後には殆どが酸化型に酸化された。しかし、窒素置換あるいはポンプにより空気を除去した場合には、70日後でも殆ど酸化を受けなかった(還元型の割合:約95%)。この結果は、空気中の酸素が還元型補酵素Q₁₀の酸化に重要な役割を果たしており、還元型補酵素Q₁₀粉

末の保存には、窒素置換あるいは空気除去が有効であることを示している。

【0020】（実施例2）遮光、空気中という条件下で、還元型補酵素 Q_{10} カプセルの酸化に対する保存温度の影響を -20°C 、 4°C 、 23°C について調べた。その結果、 -20°C で保存することにより、空気中に保存していても30日後の残存率が91%と酸化を防止できることが判った。また、 4°C 保存でも、その酸化は大幅に防止でき、還元型補酵素 Q_{10} は、30日後で72%が還元型のままで存在した。それに対して 23°C では26%にまで還元型が減少した。この結果は、低温条件下で保存することにより、還元型補酵素 Q_{10} の酸化が防止できることを示している。

【0021】（実施例3）粉末状の還元型補酵素 Q_{10} をゼラチンカプセルミニに入れ、カプセルの接合部を2%ゼラチン水溶液を用いてシールした後、 23°C 、空気中で保存した。その結果、シールしたゼラチンカプセルミニでは、空気保存でも28日まで殆ど酸化が進まず、還元型が91%であった。この結果からシールしたゼラチンカプセルに還元型補酵素 Q_{10} を封入することにより、還元型補酵素 Q_{10} の酸化は防止できることが判った。

【0022】（実施例4）還元型補酵素 Q_{10} カプセルに対する抗酸化剤の効果を検討した。各抗酸化剤は5%の添加量で混合してカプセルに充填した。保存温度は 23°C で空気保存し、還元型補酵素 Q_{10} の安定化に対する抗酸化剤の効果調べた。1週間後、抗酸化剤を入れない場合は、59%まで還元型が減少したが、クエン酸では78%、チオ硫酸ナトリウムでは91%、アスコルビン酸では82%まで還元型が維持できていた。この結果、抗酸化剤を添加することで還元型補酵素 Q_{10} の安定化効果がみられることが判った。

【0023】（製剤例1）（散剤）還元型補酵素 Q_{10} をプロパノールに溶解し、次いでこれを微結晶セルロースに吸着させた後、減圧下で乾燥した。これを窒素気流下*

還元型補酵素 Q_{10}	20重量部
トウモロコシ澱粉	25重量部
乳糖	15重量部
カルボキシメチルセルロースカルシウム	10重量部
微結晶セルロース	40重量部
ポリビニルピロリドン	5重量部
ステアリン酸マグネシウム	3重量部
タルク	10重量部

【0028】

【発明の効果】本発明の組成物は上述の構成よりなるの

*でトウモロコシ澱粉およびアスコルビン酸と混合し、散剤とした。

【0024】

還元型補酵素 Q_{10}	10重量部
微結晶セルロース	40重量部
トウモロコシ澱粉	55重量部
アスコルビン酸	20重量部

（製剤例2）（カプセル剤）製剤例1と同様に散剤を作製した後、常法によりゼラチンカプセルに充填した。

10 充填したカプセルはシールをした後、窒素雰囲気下でパッキングし、冷蔵保存した。

【0025】

還元型補酵素 Q_{10}	20重量部
微結晶セルロース	40重量部
トウモロコシ澱粉	20重量部
乳糖	65重量部
ステアリン酸マグネシウム	3重量部
ポリビニルピロリドン	2重量部

20 （製剤例3）（ソフトカプセル剤）大豆油を 50°C に加熱し、同温度で溶解した還元型補酵素 Q_{10} を加えて溶解した。これを常法によりソフトカプセル化した。

【0026】

還元型補酵素 Q_{10}	50重量部
大豆油	350重量部

（製剤例4）（錠剤）還元型補酵素 Q_{10} をプロパノールに溶解し、これを微結晶セルロースに吸着させた後、減圧下で乾燥した。これを窒素雰囲気下でトウモロコシ澱粉、乳糖、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸マグネシウムを混合し、次いでポリビニルピロリドンの水溶液を結合剤として加えて常法により顆粒化した。これに滑沢剤としてタルクを加えて混合した後、錠剤に打錠した。錠剤は窒素雰囲気下でパッキングした。

【0027】

還元型補酵素 Q_{10}	20重量部
トウモロコシ澱粉	25重量部
乳糖	15重量部
カルボキシメチルセルロースカルシウム	10重量部
微結晶セルロース	40重量部
ポリビニルピロリドン	5重量部
ステアリン酸マグネシウム	3重量部
タルク	10重量部

で、還元型補酵素 Q_{10} の酸化安定性に優れた補酵素 Q 製剤が実用化できる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

識別記号

F I

タームコード (参考)

A 6 1 K 31/122

A 6 1 K 31/122

47/04

47/04

47/10

47/10

47/14

47/14

47/18

47/18

47/20

47/20

47/22

47/22

47/24

47/24

47/26

47/26

47/34

47/34

47/46

47/46

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 9/04

25/28

25/28

37/08

37/08

(72)発明者 日高 隆義

F ターム (参考) 4B018 MD08 ME02 ME06 ME07

兵庫県神戸市垂水区本多間2-21-8

4C076 AA30 AA36 AA53 AA56 BB01

CC01 CC07 CC21 DD24 DD34

DD37 DD41 DD43 DD51 DD59

DD61 DD62 DD63 DD67 EE16

EE17 EE31 EE38 EE42 EE60

FF03 FF63

4C206 AA01 CA34 CB27 KA01 MA02

MA03 MA04 MA05 MA10 MA13

MA14 MA55 MA57 MA63 MA72

NA03 NA11 ZA15 ZA36 ZB13

ZC21 ZC52

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-119127

(43)Date of publication of application : 23.04.2003

(51)Int.Cl.

A61K 31/09
A23L 1/30
A61K 9/14
A61K 9/20
A61K 9/48
A61K 31/122
A61K 47/04
A61K 47/10
A61K 47/14
A61K 47/18
A61K 47/20
A61K 47/22
A61K 47/24
A61K 47/26
A61K 47/34
A61K 47/46
A61P 9/04
A61P 25/28
A61P 37/08

(21)Application number : 2001-312180

(71)Applicant : KANEGAFUCHI CHEM IND CO LTD

(22)Date of filing : 10.10.2001

(72)Inventor : FUJII KENJI

KAWABE TAIZO

SAKAMOTO YOSHITOMO

HOSOE KAZUNORI

HIDAKA TAKAYOSHI

(54) STABLE PREPARATION OF REDUCED COENZYME Q

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide various conditions by which a reduced coenzyme Q can be maintained stably against oxidation when preparing a preparation containing the reduced coenzyme Q considered to have high utility for maintaining human health, more preferably Q10 as an essential component.

SOLUTION: Additives such as an antioxidant and preservation conditions for stably maintaining the reduced coenzyme Q against the oxidation are discovered by carrying out various examinations as the preparation and preservation of the preparation containing the reduced coenzyme Q.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 23.08.2004

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than withdrawal the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application] 01.06.2005

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

* NOTICES *

JP0 and NCIP1 are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

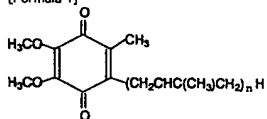
1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] The following type (1)

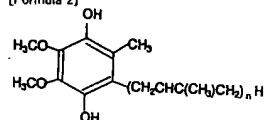
[Formula 1]



(1)

It is the oxidation type coenzyme Q and the following formula (2) which are expressed with (the inside n of a formula expresses the integer of 1-12).

[Formula 2]



(2)

It is the oral pharmaceutical preparation which makes an active principle the reduction type coenzyme Q expressed with (the inside n of a formula expresses the integer of 1-12), and is characterized by reduction type coenzyme Q being stably maintainable to oxidation.

[Claim 2] Oral pharmaceutical preparation according to claim 1 characterized by coenzyme Q being coenzyme Q 10.

[Claim 3] Pharmaceutical preparation the oral pharmaceutical preparation of whose it is oral pharmaceutical preparation according to claim 1, and is drugs and health food.

[Claim 4] Pharmaceutical preparation which is pharmaceutical preparation according to claim 1, and contains an antioxidant and/or an antioxidation enzyme.

[Claim 5] The constituent whose antioxidants it is the pharmaceutical preparation of claim 4 and are vitamin E, a vitamin-E derivative, vitamin C, a vitamin-C derivative, probucol, the lycopene, vitamin A, carotenoid, vitamin B, a vitamin B derivative, a citric acid, a citric-acid derivative, flavonoids, polyphenol, a glutathione, a selenium, sodium thiosulfates, and such mixture.

[Claim 6] Pharmaceutical preparation whose antioxidation enzymes it is the pharmaceutical preparation of claim 4 and are super-oxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase, a

glutathione-S-transferase, glutathione reductase, a catalase, ascorbic-acid peroxidases, and such mixture.

[Claim 7] As a chelating agent, ethylene-diamine-tetraacetic acid and its salt, an ethylene diamine-tetraacetic acid, and its salt, Hydroxy iminodiacetic acid and its salt, hydroxyethyl ethylene-diamine-tetraacetic acid, and its salt, Diethylenetriaminepentaacetic acid and its salt, nitrilotriacetic acid, and its salt, A TORIECHIREN tetra-amine hexa acetic acid and its salt, dicarboxy methyl glutamic-acid tetra-sodium salt, A dihydroxy methyl glycine, 1, and 3-propanediamine tetra-acetic acid and its salt, A 1 and 3-diamino-2-hydroxy propane tetra-acetic acid and its salt, a sodium gluconate salt, hydroxy ethane diphosphonic acid, NITORIRO tris, oral pharmaceutical preparation according to claim 1 or 4 characterized by containing phosphono butane tricarboxylic acid further.

[Claim 8] Pharmaceutical preparation the gestalt of whose it is the oral pharmaceutical preparation of claims 1-7, and is a tablet, a capsule, powder, and a software capsule.

[Claim 9] The store method characterized by using nitrogen or inert gas about production and/or preservation of pharmaceutical preparation of claims 1-8.

[Claim 10] The store method characterized by saving the pharmaceutical preparation of claims 1-8 at low temperature 4 degrees C or less.

[Claim 11] Capsule pharmaceutical preparation characterized by carrying out the seal of the capsule about the capsule pharmaceutical preparation of claim 8.

[Claim 12] The approach using the pharmaceutical preparation of claims 1-11 as objects for animals, such as livestock and a pet.

[Translation done.]

NOTICES *

JP0 and NCIP1 are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. *** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

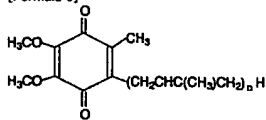
[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention makes an active principle the coenzyme Q expressed with the following type (1) and the following formula (2), and relates to the pharmaceutical preparation which can maintain to stability the reduction type coenzyme Q expressed with the following type (2) (the inside n of a formula expresses the positive number of 1-12).

[0002]

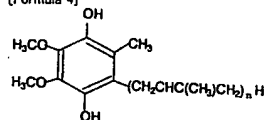
[Formula 3]



(1)

[0003]

[Formula 4]



(2)

[0004]

[Description of the Prior Art] Coenzyme Q is an indispensable component widely distributed over a living body from bacteria to mammalian. It is known for Homo sapiens that the coenzyme Q 10 in which the side chain of coenzyme Q has ten structures repeatedly is a principal component. Coenzyme Q 10 is a physiological component which exists as an electron transport system constituent of the mitochondrion in a cell in the living body, and is bearing the function as a transfer component in an electron transport system by repeating oxidation and reduction in the living body. Since coenzyme Q shows energy generation, membrane stabilization, and antioxidant activity in a living body, the usefulness is known widely. Although coenzyme Q 10 is a molecule by which a biosynthesis is carried out in a human body, reduction of coenzyme Q 10 amount in the living body in that the amount of biosyntheses falls with aging or various diseases

http://www4.ipdl.ncipi.go.jp/cgi-bin/tran_web.cgi_ejje

2006/07/26

is reported (79 Yamagami, Tet al.Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q10, Elsevier/North-Holl and Biomedical Press Vol.3, 1981). With such a disease, the result with good supply of the coenzyme Q 10 from the outside is brought about. Furthermore, it is thought that coenzyme Q 10 needs to be supplied not only of the time of a disease but of the time of usual an old man, when it gets fatigued physically.

[0005] The oxidation type coenzyme Q 10 is used for the physic application as a congestive cardiac insufficiency medicine among coenzyme Q 10. Except a physic application, further, the increment in the effectiveness over the vitamin similarity, a nutrient, a supplement, senile diseases, such as Alzheimer's disease, and the allergosis or an athletic ability etc. is reported, and it can be called the means of useful alimentation from the safety being high. However, the present condition is that effectiveness since oral absorbency was bad since coenzyme Q is a hydrophobic molecule as a trouble, and sufficient effectiveness was hard to be acquired, to the extent that it was expected is not acquired.

[0006] The oxidation type coenzyme Q 10 is altogether used for the actual application of coenzyme Q. This is because the pharmaceutical preparation formula whose reduction type coenzyme Q 10 tends to receive oxidation, and can maintain the reduction type coenzyme Q 10 stably, and the store method were unknown. Therefore, use of the reduction type coenzyme Q 10 is limited to the research in a scientific discipline. Although the very effective thing was shown in order that both we might indicate that the oral absorbency of coenzyme Q 10 increases in before the reduction type coenzyme Q 10 existing in JP,10-109933A as compared with oxidation type coenzyme Q 10 independent one and use of the reduction type coenzyme Q 10 might raise oral absorbency to various applications, about the approach the reduction type coenzyme Q 10 is stably maintainable to oxidation, it was not clear. This invention relates to the pharmaceutical preparation formula which can maintain the reduction type coenzyme Q 10 stably, and its store method.

[0007]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] Although it was the matter considered that coenzyme Q is useful to the protection of the body from the oxidation stress by a living body's energy generation and antioxidation activity etc., since the oxidation type coenzyme Q 10 actually used was hydrophobicity, its oral absorbency was bad, and sufficient effectiveness was not acquired. In order to make the above-mentioned coenzyme Q absorb to the inside of the body efficiently, there was a report that use of the reduction type coenzyme Q 10 was effective, but since the pharmaceutical preparation formula and store method which can maintain the reduction type coenzyme Q 10 stably to oxidation were not known, practical use was not presented with them. This invention enables effective use of reduction type coenzyme Q by making reduction type coenzyme Q into an active principle, and offering the constituent excellent in oxidation stability.

[0008]

[Means for Solving the Problem] this invention persons made practical the constituent which contains a header and reduction type coenzyme Q for the conditions which can maintain reduction type coenzyme Q stably, as a result of examining various formulas for maintaining the constituent containing reduction type coenzyme Q to stability that the above-mentioned technical problem should be solved, and preservation conditions.

[0009]

[Embodiment of the Invention] After not being limited especially as an approach of obtaining reduction type coenzyme Q, for example, obtaining coenzyme Q by conventionally well-known approaches, such as composition, fermentation, and an extract from a natural product, the approach of condensing the reduction type coenzyme Q partition in effluent with a chromatography etc. is employable. In this case, common reducing agents, such as hydrogenation boron sodium and a sodium dithionite (sodium-hydrosulfite sodium), are added to the above-mentioned coenzyme Q if needed, and after returning the oxidation type coenzyme Q contained in the above-mentioned coenzyme Q by the conventional method and considering as reduction type coenzyme Q, concentration by the chromatography may be performed. Moreover, it can obtain also by the approach of making the above-mentioned reducing agent acting on the existing high grade coenzyme Q.

http://www4.ipdl.ncipi.go.jp/cgi-bin/tran_web.cgi_ejje

2006/07/26

JP,2003-119127.A [DETAILED DESCRIPTION]

3/5 ページ

JP,2003-119127.A [DETAILED DESCRIPTION]

4/5 ページ

[0010] In the constituent of this invention, although the application can determine suitably the rate to the coenzyme Q whole quantity of reduction type coenzyme Q, 20% of the weight or more of coenzyme Q is desirable. Furthermore, it is 40 % of the weight or more desirably. It is not necessary to raise the rate of reduction type coenzyme Q beyond the need, and is usually good at 95% or less of the whole coenzyme Q.

[0011] The health food as used in the field of this invention means the food which a man or an animal takes in for the purpose of maintenance or an improvement of health. As a synonym of health food, there are a supplement, a die ETTARI supplement, functional food, a supplement, and protective foods.

[0012] It may not be limited especially as a pharmaceutical form of the pharmaceutical preparation of this invention, for example, you may be powders, a binder is added, and it is good also as a granule, and powder may be coated with a coating agent, a capsule is filled up with powders, a granule, or a coating agent, and it is good also as a capsule. Moreover, natural oil, an oil-like higher fatty acid, higher-fatty-acid monoglyceride, surfactants, or such mixture can be added, and it can be filled up with the shape of an oil, and can also consider as a software capsule. In this case, what made the subject the thing which made gelatin the subject, or other water soluble polymer matter can also be used. Moreover, a microcapsule is also contained in such a capsule.

[0013] As an anti-oxidant which can be used at this time A citric acid, a citric-acid derivative, vitamin C, a vitamin-C derivative, probucol, The lycopene, vitamin A, carotenoid, vitamin B, a vitamin B derivative, Flavonoids, polyphenol, a glutathione, a selenium, a sodium thiosulfate, Vitamin E, a vitamin-E derivative, super-oxide dismutase (SOD), Glutathione peroxidase, a glutathione-S-transferase, glutathione reductase, a catalase, ascorbic-acid peroxidases, and such mixture are mentioned.

[0014] As a chelating agent, moreover, ethylene-diamine-tetraacetic acid and its salt, An ethylene JIAMINJl acetic acid and its salt, hydroxy iminodiacetate, and its salt, Hydroxyethyl ethylene-diamine-tetraacetic acid and its salt, diethylenetriaminopentaacetic acid, and its salt, Nitrotriacetic acid and its salt, a TORIECHIREN tetra-amine hexa acetic acid, and its salt, Dicarboxy methyl glutamic-acid tetra-sodium salt, a dihydroxy methyl glycine, A 1 and 3-propanediamine tetra-acetic-acid and its salt, 1, and 3-diamino-2-hydroxy propane tetra-acetic acid and its salt, A sodium gluconate salt, hydroxyethyl IDEN diphosphonic acid, NITORIRO tris, phosphono butane tricarboxylic acid, and such mixture are mentioned.

[0015] Addition mixing of other pharmaceutical preparation materials further permitted in pharmaceuticals besides the above-mentioned reduction type coenzyme Q may be suitably carried out with a conventional method at the constituent of this invention. It is not limited especially as such a thing, for example, an excipient, disintegrator, lubricant, a binder, a coating agent, a coloring agent, a condensation inhibitor, absorption enhancers, a solubilizing agent, a stabilizing agent, etc. are mentioned.

[0016] It is not limited especially as the above-mentioned excipient, for example, white soft sugar, a lactose, grape sugar, corn starch, a mannitol, crystalline cellulose, calcium phosphate, a calcium sulfate, etc. are mentioned. It is not limited especially as the above-mentioned disintegrator, for example, starch, an agar, calcium citrate, a calcium carbonate, a sodium hydrogencarbonate, a dextrin, crystalline cellulose, a carboxymethyl cellulose, tragacanth, etc. are mentioned. It is not limited especially as the above-mentioned lubricant, for example, talc, magnesium stearate, a polyethylene glycol, a silica, hardening vegetable oil, etc. are mentioned. It is not limited especially as the above-mentioned binder, for example, ethyl cellulose, methyl cellulose, the hydroxypropyl methylcellulose, tragacanth, a shellac, gelatin, gum arabic, a polyvinyl pyrrolidone, polyvinyl alcohol, polyacrylic acid, polymethacrylic acid, a sorbitol, etc. are mentioned. It is not limited especially as the above-mentioned coloring agent, but gum arabic, Opadry, Prunellae Spica, a castor wax, a carboxyvinyl polymer, carmellose, a water silicon dioxide, a magnesium silicate, vinyl acetate resin, stearin acid, cetanol, the hydroxypropyl methylcellulose, etc. are mentioned. It is not being limited especially as the above-mentioned coloring agent, for example, adding in drugs can use what is permitted. It is not limited especially as the above-mentioned condensation inhibitor, for example, stearin acid, talc, light anhydrous

silicic acid, a water diacid-ized silicic acid, etc. are mentioned. It is not limited especially as the above-mentioned absorption enhancers, for example, surfactants, such as higher alcohol, higher fatty acids, and a glycerine fatty acid ester, etc. are mentioned. It is not limited especially as the above-mentioned solubilizing agent, for example, organic acids, such as a fumaric acid, a succinic acid, and an apple acid, etc. are mentioned. It is not limited especially as the above-mentioned stabilizing agent, for example, a benzoic acid, a sodium benzoate, ethyl p-hydroxybenzoate, etc. are mentioned.

[0017] The content, the pharmaceutical form, store method, and preservation gestalt of reduction type coenzyme Q at the time of producing the constituent containing the coenzyme Q of this invention can be suitably determined according to the application of drugs, health food, a fatigue restorative, food, animal drugs, the food for animals, etc. As a pharmaceutical form, a software capsule is desirably good. Moreover, when using as powders, coating by the coating agent is more desirable. When filling up a capsule, it is more desirable to carry out a capsule seal. It can be suitably determined by the content of the reduction type coenzyme Q made into the purpose, the application, a store method, etc. any of these pharmaceutical forms are chosen. Moreover, although the addition of the matter added for the purpose of stabilization, such as an antioxidant, an antioxidation enzyme, and a chelating agent, is based also on an application, its amount of 0.01 to 100 times of coenzyme Q is in general desirable. Furthermore, it is the amount of 0.1 to 10 times desirably.

[0018]

[Example] Although an example and the example of pharmaceutical preparation are lifted to below and this invention is explained to it in more detail, this invention is not limited only to these examples and the example of pharmaceutical preparation.

[0019] (Example 1) The effect to the oxidation stability of light and preservation air was investigated at 23 degrees C to the colorless gelatine capsule which enclosed the powder-like reduction type coenzyme Q 10. The quantum of the reduction type coenzyme Q 10 amount was carried out by HPLC. Consequently, oxidation advanced daily, and reduction type coenzyme Q 10 powder in the gelatine capsule saved in 23 degrees C and the usual air was not applied to the existence of protection from light after two weeks, but reduction types decreased in number even to about 30%, and, 70 days after, most oxidized to the oxidation type. However, when a nitrogen purge or a pump removed air, oxidation was hardly received also after 70 days (the rate of a reduction type: about 95%). This result has played the role with the oxygen important for oxidation of the reduction type coenzyme Q 10 in air, and shows that a nitrogen purge or deaeration is effective to preservation of reduction type coenzyme Q 10 powder.

[0020] (Example 2) The effect of storage temperature to oxidation of reduction type coenzyme Q 10 capsule was investigated under that it is under [protection-from-light and air] saying conditions about -20 degrees C, 4 degrees C, and 23 degrees C. Consequently, by saving at -20 degrees C showed that the survival rate of 30 days after could prevent 91% and oxidation, even if saved in air. Moreover, the oxidation could also prevent 4-degree-C preservation sharply, and the reduction type coenzyme Q 10 existed, while 72% had been a reduction type after 30 days. At 23 degrees C, reduction types decreased in number even to 26% to it. This result shows that oxidation of the reduction type coenzyme Q 10 can be prevented by saving under a low temperature service.

[0021] (Example 3) After putting the powder-like reduction type coenzyme Q 10 into the gelatine capsule mini and carrying out the seal of the joint of a capsule using a gelatin water solution 2%, it saved with 23 degrees C and air. Consequently, in the gelatine capsule mini which carried out the seal, also in air preservation, oxidation hardly progressed to the 28th day, but the reduction type was 91%. By enclosing the reduction type coenzyme Q 10 with the gelatine capsule which carried out the seal from this result showed that oxidation of reduction type coenzyme Q could be prevented.

[0022] (Example 4) The effectiveness of an anti-oxidant over reduction type coenzyme Q 10 capsule was examined. It mixed with 5% of addition, and the capsule was filled up with each anti-oxidant. Storage temperature carried out air preservation at 23 degrees C, and investigated the effectiveness of an anti-oxidant over stabilization of the reduction type coenzyme Q 10. After

http://www4.ipdl.ncipi.go.jp/cgi-bin/tran_web.cgi_ejje

2006/07/26

http://www4.ipdl.ncipi.go.jp/cgi-bin/tran_web.cgi_ejje

2006/07/26

one week, although reduction types decreased in number to 59% when an anti-oxidant was not put in, the reduction type was maintainable [78% / 91% , with the ascorbic acid] in the citric acid to 82% with the sodium thiosulfate. Consequently, it turned out that the stabilization effect of the reduction type coenzyme Q 10 is seen by adding an anti-oxidant.

[0023] (Example 1 of pharmaceutical preparation) After dissolving the reduction type coenzyme Q 10 in propanol and making this adsorb subsequently to a microcrystal cellulose, it dried under reduced pressure (powder). This was mixed with amyllum maydis and an ascorbic acid under the nitrogen air current, and it considered as powder.

[0024]

Reduction type coenzyme Q 10 Ten weight sections microcrystal cellulose 40 weight sections amyllum maydis 55 weight sections ascorbic acid 20 weight sections (example 2 of pharmaceutical preparation) (capsule) After producing powder like the example 1 of pharmaceutical preparation, the gelatine capsule was filled up with the conventional method. After the filled capsule carried out the seal, under nitrogen-gas-atmosphere mind, packing of it was carried out and it carried out refrigeration preservation.

[0025]

Reduction type coenzyme Q 10 20 weight sections microcrystal cellulose 40 weight sections amyllum maydis 20 weight sections lactose 65 weight sections magnesium stearate Three weight sections polyvinyl pyrrolidone Two weight sections (example 3 of pharmaceutical preparation) (software capsule) Soybean oil was warmed at 50 degrees C, and the reduction type coenzyme Q 10 fused at this temperature was added, and it dissolved. Software capsulation of this was carried out with the conventional method.

[0026]

Reduction type coenzyme Q 10 50 weight sections soybean oil After dissolving the 350 weight sections (example 4 of pharmaceutical preparation) (tablet) reduction type coenzyme Q 10 in propanol and making this stick to a microcrystal cellulose, it dried under reduced pressure. Amyllum maydis, a lactose, a carboxymethyl cellulose, and magnesium stearate were mixed under nitrogen-gas-atmosphere mind to this, subsequently the water solution of a polyvinyl pyrrolidone was added as a binder, and it granulated with the conventional method. After adding talc to this as lubricant and mixing, it tableted to the tablet. Packing of the tablet was carried out under nitrogen-gas-atmosphere mind.

[0027]

The reduction type coenzyme Q 10 20 weight sections Amyllum maydis 25 weight sections A lactose 15 weight sections Carboxymethyl-cellulose calcium Ten weight sections A microcrystal cellulose 40 weight sections Polyvinyl pyrrolidone Five weight sections Magnesium stearate Three weight sections Talc Ten weight sections [0028]

[Effect of the Invention] Since the constituent of this invention consists of an above-mentioned configuration, the coenzyme Q pharmaceutical preparation excellent in the oxidation stability of the reduction type coenzyme Q 10 is utilizable.

[Translation done.]